

**Optimasi Formula Sediaan Tablet Lepas Lambat Teofilin Dengan
Bahan Matriks NaCMC Dan Etilselulosa Dengan Metode
*Simplex Lattice Design***



**Disusun sebagai salah satu syarat menyelesaikan Program Studi Strata I
pada Fakultas Farmasi**

Oleh:

DINI ANNISA AYUDYA

K 100 140 130

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA
2018**

HALAMAN PERSETUJUAN

**Optimasi Formula Sediaan Tablet Lepas Lambat Teofilin Dengan
Bahan Matriks NaCMC Dan Etilselulosa Dengan Metode
*Simplex Lattice Design***

PUBLIKASI ILMIAH

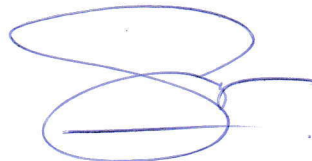
oleh:

DINI ANNISA AYUDYA

K 100 140 130

Telah diperiksa dan disetujui untuk diuji oleh:

Dosen Pembimbing



Suprpto, M.Sc., Apt

NIK. 869

HALAMAN PENGESAHAN

**Optimasi Formula Sediaan Tablet Lepas Lambat Teofilin Dengan
Bahan Matriks NaCMC Dan Etilselulosa Dengan Metode
*Simplex Lattice Design***

OLEH

DINI ANNISA AYUDYA

K 100 140 130

**Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji
Fakultas Farmasi
Universitas Muhammadiyah Surakarta
Pada hari Jumat, 13 Juli 2018
dan dinyatakan telah memenuhi syarat**

Dewan Penguji:

1. Gunawan Setiyadi, M.Sc., Apt

(.....)

(Ketua Dewan Penguji)

2. Setyo Nurwaini, M.Sc., Apt

(.....)

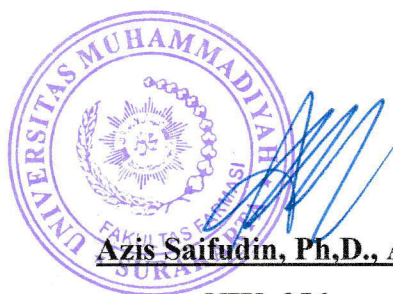
(Anggota I Dewan Penguji)

3. Suprpto, M.Sc., Apt

(.....)

(Anggota II Dewan Penguji)

Dekan,



Azis Saifudin, Ph.D., Apt.

NIK. 956

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam publikasi ilmiah ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan orang lain, kecuali secara tertulis diacu dalam naskah dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila kelak terbukti ada ketidakbenaran dalam pernyataan saya di atas, maka akan saya pertanggungjawabkan sepenuhnya.

Surakarta, 13 Juli 2018

Penulis



DINI ANNISA AYUDYA

K 100 140 130

**Optimasi Formula Sediaan Tablet Lepas Lambat Teofilin Dengan
Bahan Matriks NaCMC Dan Etilselulosa Dengan Metode
*Simplex Lattice Design***

Abstrak

Teofilin adalah obat asma yang efektif untuk terapi kronis asma bronkial dan reaksi bronkospastik. Indeks terapinya sempit 10- 20 mcg/ml sehingga resiko toksisitasnya tinggi. Sistem matriks digunakan untuk mengontrol pelepasan obat dalam sediaan lepas lambat sehingga dapat mempertahankan kadar terapeutik obat dalam jangka waktu lama. Tujuan dari penelitian ini ialah mengetahui pengaruh kombinasi NaCMC dan etilselulosa terhadap sifat alir granul, sifat fisik tablet, dan profil disolusi. Tablet lepas lambat teofilin dibuat menjadi lima formula dengan metode granulasi basah (FI (30 : 15), F2 (15 : 30), FIII (22,5 : 22,5), FIV (26,25 : 18,75), FV (18,75 : 26,25)). Evaluasi yang dilakukan meliputi sifat alir, sudut diam, pengetapan, keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan, keseragaman kandungan dan disolusi. Analisis data menggunakan program *Design Expert 11 (trial)* dan SPSS 23 dengan taraf kepercayaan 95%. Hasil percobaan menunjukkan bahwa kombinasi NaCMC dan etilselulosa menurunkan sifat alir granul, menurunkan keseragaman bobot, meningkatkan kerapuhan, menurunkan keseragaman kandungan, dan meningkatkan kecepatan disolusi. Formula optimum diperoleh dengan perbandingan NaCMC : Etilselulosa (28,87 mg : 16,12 mg).

Kata Kunci: etilselulosa, NaCMC, optimasi, *simplex lattice design*, teofilin.

Abstract

Theophylline is an effective asthma remedy for chronic bronchial asthma therapy and bronchospastic reactions. Its narrow therapeutic index is 10- 20 mcg / ml so the risk of toxicity is high. The matrix system is used to control drug release in the sustained release tablet to maintain the therapeutic levels of the drug over a long period of time. This research aims to determine the influences of NaCMC and ethylcellulose combination on granule flow properties, tablet physical properties, and dissolution profiles. The sustained release tablets of theophylline were made in five formulas by wet granulation method (FI (30 : 15), F2 (15 : 30), FIII (22,5 : 22,5), FIV (26,25 : 18,75), FV (18,75 : 26,25)). Evaluations were performed the flow rate, angle of repose, hardness, friability, weight uniformity, drug content and dissolution. Data were analyzed by *Design Expert 11 (trial)* and SPSS 23 program with 95% confidence level. The results of this study show

that combination NaCMC and ethylcellulose decrease granule flow properties, decrease weight uniformity, increase friability, decrease drug content, and increase dissolution rate. The optimum formula was obtained from the concentration ratio of NaCMC : Ethylcellulose (28,87 mg: 16,12 mg).

Key words: ethylcellulose, NaCMC, optimization, simplex lattice design, theophylline.

1. PENDAHULUAN

Teofilin merupakan obat asma yang efektif untuk terapi kronis asma bronkial dan reaksi bronkospastik. Indeks terapinya sempit 10-20 mcg/ml sehingga resiko toksisitasnya tinggi (BPOM, 2015). Teofilin secara cepat diabsorpsi setelah pemberian oral, dan didistribusikan ke seluruh tubuh. Teofilin dimetabolisme di hati dan diekskresikan melalui urin dalam bentuk metilxantin atau metilurat. Waktu paruh teofilin sekitar 8 jam pada orang dewasa (AHFS, 2011). Teofilin termasuk *Biopharmaceutical Classification Scheme* (BCS) kelas 1, yaitu obat dengan kelarutan dalam air dan permeabilitas dalam usus yang tinggi, serta profil disolusi yang cepat (Basanta Kumar Reddy and Karunakar, 2011). Sediaan lepas lambat ditunjukkan untuk pasien dengan gejala asma berulang yang terus-menerus, sangat bermanfaat bagi pasien yang mengeliminasi teofilin secara cepat, misalnya anak-anak dan perokok. Sediaan lepas lambat dapat mempertahankan kadar terapeutik obat dalam jangka waktu lama. Formula teofilin dalam sediaan lepas lambat diharapkan menghasilkan kadar obat dalam darah yang seragam dan tidak menimbulkan puncak yang fluktuasi sehingga mengurangi serangan asma dan menurunkan terjadinya ketoksikan.

Sistem matriks digunakan untuk mengontrol pelepasan obat. Natrium karboksimetil selulosa (NaCMC) sebagai matriks hidrofilik dan etilselulosa sebagai matriks hidrofobik. Natrium karboksimetil selulosa mudah terdispersi dalam air, sifat alirnya jelek dan terjadi depolimerisasi dan viskositasnya menurun jika berada pada suhu tinggi (Rowe *et al.*, 2009). Natrium karboksimetil selulosa memiliki kemampuan melindungi dan mampu menghantarkan zat aktif dengan baik. Zat aktif yang ada dalam sediaan tertahan lebih lama karena sifat pelindung dari NaCMC (Parsons, 2005). Matriks akan membentuk lapisan gel pada

permukaan tablet saat polimer kontak dengan media berair. Obat dilepaskan melalui disolusi, difusi dan / atau erosi (Ali, 2015). Etilselulosa menghambat penetrasi air ke dalam matriks karena sifatnya yang kurang larut air sehingga mengontrol pelepasan obat dan mempertahankan integritas matriks selama 12 jam (Chowdary and Kalyani, 2013).

Natrium karboksimetil selulosa (NaCMC) menghasilkan tablet dengan kecepatan disolusi yang lambat karena NaCMC yang bersifat hidrofilik yang mampu membentuk lapisan gel sehingga obat akan dilepaskan secara perlahan (Purnama, 2012). Semakin banyak etilselulosa akan memperbaiki sifat alir granul, meningkatkan kekerasan dan menurunkan kerapuhan tablet (Goswami *et al.*, 2014). Optimasi tablet lepas lambat teofilin menggunakan metode *simplex lattice design*. Komponen yang dioptimasi yaitu NaCMC dan etilselulosa kemudian didapatkan perbandingan masing-masing matriks sehingga diperoleh formula optimum yang menghasilkan tablet dengan kualitas baik yang mempunyai kecepatan alir 10 g/ detik (Siregar, 2010), sudut diam 30° (Lachman *et al.*, 1994), harga %T pengetapan <20% (Hadisoewignyo and Fudholi, 2013), keseragaman bobot CV <5% (Departemen Kesehatan, 1979), kekerasan 10-20 kg (Sulaiman and Kurniawan, 2007), kerapuhan <1% (Lachman *et al.*, 1994) dan profil disolusi yang mengikuti kinetika orde nol.

2. METODE

Penelitian yang dilakukan merupakan penelitian eksperimental murni dengan rancangan acak satu arah dengan konsentrasi NaCMC dan etilselulosa sebagai variabel bebas. Variabel tergantung yaitu kualitas granul (kecepatan alir, sudut diam dan pengetapan), sifat fisik tablet (keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan) serta disolusi. Variabel terkontrol yaitu suhu, lama pengeringan, metode pembuatan tablet, ukuran ayakan, tekanan kompresi dan kecepatan putaran disolusi.

2.1 Alat dan Bahan

Pada penelitian ini digunakan alat-alat sebagai berikut: alat-alat gelas (*pyrex*), timbangan analitik (OHAUS), oven, ayakan granul, pencetak tablet

(Korsch EK-0), pH meter (OHAUS), volumenometer (Dual Tapped Density 22), pengukur sifat alir, alat uji kerapuhan (LIC- 2 friabilator tester), alat uji kekerasan (*hardness tester* LIH-1), dan spektrofotometer UV. Bahan-bahan yang digunakan meliputi: teofilin (PT. BRATACO), NaCMC (kualitas farmasi), etilselulosa (kualitas farmasi), laktosa (kualitas farmasi), PVP (kualitas farmasi), magnesium stearate (kualitas farmasi), KH_2PO_4 (*analytical grade, E. Merck*), NaOH (*analytical grade, E. Merck*), dan akuades.

2.2 Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Formulasi dan Teknologi Sediaan Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta.

2.3 Pembuatan Tablet

Sediaan tablet lepas lambat teofilin dibuat dengan menimbang bahan yang telah tertera pada Tabel 1.

Tabel 1. Formula tablet menggunakan metode *simplex lattice design*

Formula	Teofilin (mg)	NaCMC (mg)	EC (mg)	Mg stearate (mg)	PVP	Laktosa (mg)	Bobot total
1	300	30	15	5	25	125	500
2	300	15	30	5	25	125	500
3	300	22,5	22,5	5	25	125	500
4	300	26,25	18,75	5	25	125	500
5	300	18,75	26,25	5	25	125	500

Granul tablet lepas lambat teofilin dibuat dengan mencampurkan teofilin, NaCMC, etilselulosa dan laktosa hingga homogen, kemudian digranulasi basah menggunakan PVP. Granul yang basah diayak menggunakan ayakan no. 12 mesh kemudian dikeringkan menggunakan oven pada suhu 40 °C selama 24 jam. Granul kering diayak menggunakan ayakan no.14 mesh kemudian dicampurkan magnesium stearat hingga homogen. Pengujian kualitas granul meliputi pengujian kecepatan alir, sudut diam dan pengetapan. Granul dicetak menjadi tablet dengan mesin tablet *single punch* dengan bobot masing-masing tablet 500 mg.

2.4 Pengujian Kualitas Granul

2.4.1 Kecepatan Alir

Granul sebanyak 100 gram dimasukkan ke dalam corong uji secara melingkar. Stopwatch dijalankan bersamaan dengan dibukanya penutup corong

sehingga semua granul mengalir. Waktu alir dicatat. Pengujian dilakukan sebanyak tiga kali. Kualitas granul baik jika waktu alirnya 10 gram/detik (Siregar, 2010). Kecepatan alir dihitung menggunakan rumus (Halim, 2012):

$$\text{Kecepatan alir} = \frac{B \cdot s}{w \cdot (d)} \quad (1)$$

2.4.2 Sudut Diam

Granul yang membentuk kerucut diukur tinggi dan diameternya. Pengukuran sudut diam granul diulang sebanyak tiga kali. Sudut diam dihitung menggunakan rumus (Lachman *et al.*, 1994):

$$Tg = \frac{h}{r} \quad (2)$$

Keterangan:

= Sudut diam; h= tinggi kerucut; r= jari-jari

2.4.3 Pengetapan

Sejumlah granul dimasukkan ke dalam volumenometer hingga mencapai tanda 100 ml. Pengetukan dilakukan pada 10, 500, 1250 untuk menentukan perubahan volume. Dibaca volume pada ketukan ke 10, 500, dan 1250. Jika perbedaan antara volume pada pengetukan 500 dan 1250 lebih dari 2 ml, dilakukan pengulangan peningkatan seperti pengetukan 1250 hingga perbedaan kurang dari 2 ml. Kerapatan serbuk dihitung menggunakan rumus (Departemen Kesehatan, 2014):

$$T = 100 \left(\frac{V - V_0}{V} \right) \quad (3)$$

Keterangan:

Vf= Volume setelah pengetukan; Vo= Volume sebelum dimampatkan

2.5 Pengujian Sifat Fisik Tablet

2.5.1 Keseragaman Bobot

Dua puluh (20) tablet satu per satu ditimbang, dihitung bobot rata-ratanya dan penyimpangan bobot setiap tablet terhadap bobot rata-ratanya. Bobot rata-rata tablet sebesar 500 mg, jika bobot rata-rata tablet > 300 mg maka syarat keseragaman bobot terpenuhi jika tidak lebih dari dua tablet yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-rata lebih besar dari 5%, dan tidak satupun tablet yang

bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih besar dari 10% (Departemen Kesehatan, 1979)

Tabel 2. Syarat penyimpangan bobot menurut Farmakope Indonesia Edisi III

Bobot rata-rata	Penyimpangan bobot rata-rata	
	A	B
< 25 mg	15%	30%
26 mg - 150 mg	10%	20%
151 mg - 300 mg	7,5%	15%
300 mg	5%	10%

2.5.2 Kekerasan

Tablet lepas lambat teofilin diletakkan pada *hardness tester* secara horizontal, selanjutnya ulir diputar sehingga tablet terjepit kuat maka tablet akan pecah dan hasil tekanan dapat dibaca pada alat.

2.5.3 Kerapuhan

Dua puluh (20) tablet lepas lambat teofilin yang telah dibebaskan menggunakan aspirator, dimasukkan ke dalam *friability tester*. Tablet digulirkan mengikuti arah putaran dengan kecepatan 25 putaran/ menit. Uji kerapuhan direplikasi sebanyak tiga kali. Nilai kerapuhan dihitung menggunakan persamaan (Voigt R, 1971):

$$F = \frac{(W_1 - W_2)}{W_1} \times 100 \% \quad (4)$$

Keterangan:

W_1 = Berat tablet sebelum pengujian; W_2 = Berat tablet sesudah pengujian

2.6 Disolusi Tablet

2.6.1 Pembuatan larutan dapar fosfat pH 7,4

Lima puluh (50) ml larutan kalium dihidrogen fosfat (KH_2PO_4) 0,2 M dan 39,1 ml natrium hidroksida (NaOH) 0,2 N kemudian diencerkan dengan air bebas CO_2 sampai 200 ml, selanjutnya pH larutan diukur menggunakan pH meter dengan

atau tanpa penambahan larutan NaOH 0,2 N sehingga pH larutan mencapai $7,4 \pm 0,1$ (Departemen Kesehatan, 2014).

2.6.2 Penentuan panjang gelombang maksimum

Pembuatan larutan induk teofilin dengan menimbang 100 mg teofilin, dilarutkan dengan larutan dapar fosfat pH 7,4 sampai 100 ml. Diambil 100 μ l kemudian diencerkan dengan larutan dapar fosfat sampai 250 ml. Larutan dimasukkan ke dalam kuvet, dibaca absorbansi pada panjang gelombang 250–300 nm sehingga diketahui panjang gelombang maksimum teofilin.

2.6.3 Pembuatan kurva baku

Larutan induk teofilin diambil sebanyak 50 μ l, 80 μ l, 110 μ l, 140 μ l, 170 μ l, 200 μ l, 230 μ l, dan 260 μ l dilarutkan dengan larutan dapar fosfat sampai 10 ml. Serapannya dibaca pada panjang gelombang 272 nm, kemudian regresi linier dibuat untuk menentukan kadar teofilin pada uji disolusi dan penetapan keseragaman kandungan zat aktif.

2.6.4 Keseragaman kandungan

Sejumlah 10 tablet lepas lambat teofilin ditimbang, masing-masing tablet digerus dan ditimbang seberat 100 mg. Serbuk tablet teofilin dilarutkan dengan larutan dapar fosfat pH 7,4 sampai 250 ml hingga homogen. Larutan teofilin tersebut disaring dan diambil sebanyak 200 μ l kemudian diencerkan dengan larutan dapar fosfat pH 7,4 sampai 5 ml. Absorbansi dibaca pada spektrofotometer UV dengan panjang gelombang 272 nm (Departemen Kesehatan, 2014).

2.6.5 Uji Disolusi

Uji disolusi dilakukan menggunakan alat disolusi model USP XXIII dengan pengaduk dayung. Tablet teofilin ditimbang kemudian dimasukkan ke labu disolusi hingga tablet tenggelam dalam medium dapar fosfat pH 7,4 (900 ml). Suhu dipertahankan pada $37 \pm 0,5$ °C. Laju pengadukan 50 rpm dan jarak pengaduk dayung dari dasar 2,5 cm. Disolusi dilakukan selama 6 jam dan waktu pengambilan sampel pada menit ke 5, 10, 15, 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300, 330, 360. Larutan sampel diambil sebanyak 5 ml kemudian ditambahkan kembali dapar fosfat pH 7,4 sebanyak 5 ml sehingga volume disolusi tetap. Absorbansi dibaca menggunakan spektrofotometer UV pada λ 272 nm. Kadar

teofilin pada tiap sampel ditentukan dengan memasukkan absorbansi pada kurva baku (Suprpto and Setiyadi, 2010; Departemen Kesehatan, 2014)

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

3.1 Pengujian Kualitas Granul

Pengujian kualitas granul bertujuan untuk mengetahui granul yang dihasilkan telah memenuhi persyaratan atau tidak sehingga tablet yang dihasilkan memiliki kualitas yang baik. Granul yang baik memiliki kecepatan alir 10 gram/detik (Siregar, 2010), sudut diam $<40^{\circ}$ jika sudut diam bernilai > 40 maka granul yang dihasilkan memiliki kecepatan alir yang kurang baik (Lachman *et al.*, 1994), harga %T pengetapan $<20\%$ (Hadisoewignyo and Fudholi, 2013). Hasil uji granul menunjukkan bahwa pada uji kecepatan alir formula 1, 2 dan 5 memiliki kualitas granul yang baik namun pada formula 3 dan 4 dihasilkan kecepatan alir <10 gram/ detik, sehingga tidak memenuhi persyaratan. Pada uji sudut diam semua formula memiliki sudut diam 30 artinya granul mengalir bebas (*free flowing*) dan masuk ke dalam kategori sedang dengan range 29-30 . Hasil uji pengetapan granul semua formula diperoleh %T pengetapan $<20\%$ sehingga memenuhi persyaratan sehingga dihasilkan granul dengan kualitas yang baik. Hasil uji granul dapat dilihat pada Tabel 3.

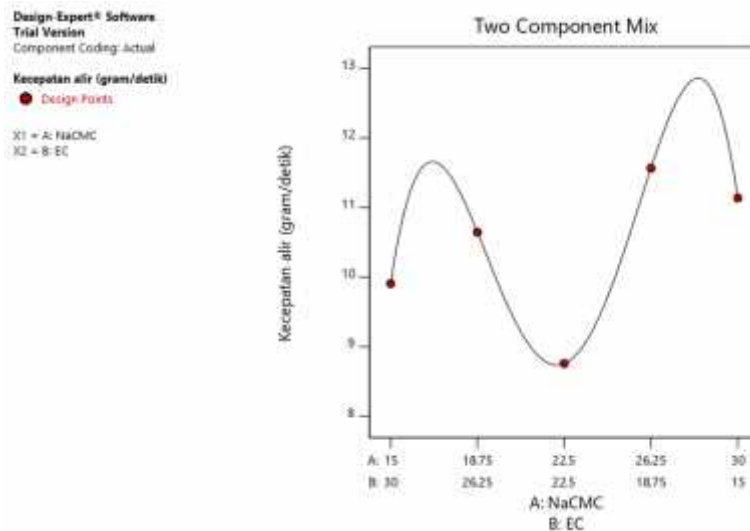
Tabel 3. Hasil dari pengujian kualitas granul

Formula	Kec. Alir (g/detik)	Sudut diam ($^{\circ}$)	Pengetapan (%)
1	$10,65 \pm 0,06$	$30,16 \pm 1,11$	$3,67 \pm 0,01$
2	$11,14 \pm 0,29$	$30,04 \pm 0,29$	$7 \pm 0,01$
3	$8,76 \pm 0,06$	$30,47 \pm 0,19$	$3,67 \pm 0,01$
4	$9,91 \pm 0,38$	$29,62 \pm 1,53$	$4,33 \pm 0,01$
5	$11,57 \pm 0,09$	$29,03 \pm 0,32$	$4,33 \pm 0,01$
Persyaratan	10	<40	<20

3.1.1 Kecepatan alir

Pengujian sifat alir granul berperan pada pengisian granul pada ruang kompresi. Persamaan untuk kecepatan alir tertera pada Persamaan 5. Pada persamaan A merupakan fraksi dari NaCMC, B ialah fraksi dari etilselulosa dan AB ialah interaksi kedua matriks.

$$Y = 11,14 (A) + 9,91 (B) - 7,05 (AB) + 1,63 (A-B) + 40,67 (A-B)^2 \quad (5)$$



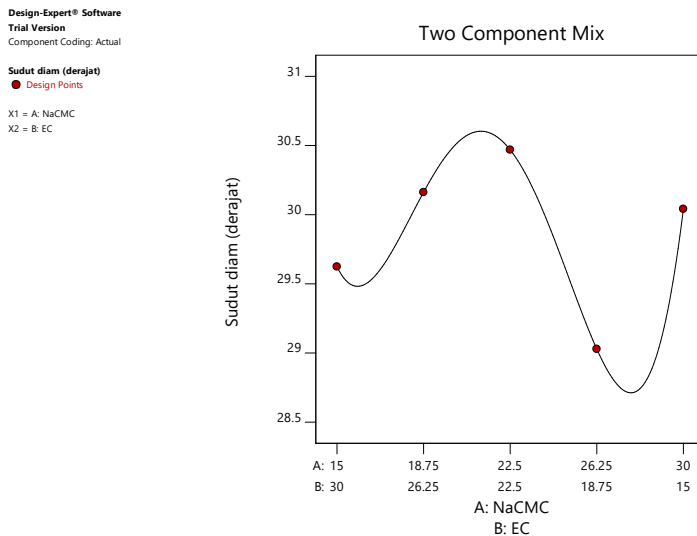
Gambar 1. Grafik campuran dua komponen NaCMC dengan etilselulosa pada uji kecepatan alir

Hasil persamaan menunjukkan koefisien NaCMC lebih tinggi dibandingkan koefisien B sehingga disimpulkan bahwa NaCMC mempengaruhi kecepatan alir yang lebih dominan dibanding etilselulosa. Interaksi kedua matriks bernilai negatif (-7,05) menunjukkan bahwa kombinasi NaCMC dan etilselulosa berefek menurunkan kecepatan alir. Hal ini sesuai dengan penelitian Agatha (2017) semakin banyak penambahan NaCMC meningkatkan kecepatan alir granul. Grafik kecepatan alir menunjukkan kurva berbentuk *quartic*, model *quartic* mampu menggambarkan data respon kecepatan alir dengan baik. Formula dengan jumlah NaCMC 26,25 mg dan etilselulosa 18,75 mg menghasilkan kecepatan alir tinggi seperti yang terlihat pada Gambar 1.

3.1.2 Sudut diam

Sudut diam granul berkisar antara 29-30 artinya granul tablet lepas lambat teofilin memiliki sudut diam yang bernilai sedang. Granul yang baik merupakan granul yang dapat mengalir bebas yang menghasilkan sudut diam 30 (Lachman *et al.*, 1994). Persamaan untuk sudut diam tertera pada Persamaan 6. Pada persamaan A merupakan fraksi dari NaCMC, B ialah fraksi dari etilselulosa dan AB ialah interaksi kedua matriks.

$$Y = 30,04 (A) + 29,62 (B) + 2,55 (AB) - 7,15 AB(A-B) - 15,24 AB(A-B)^2 \quad (6)$$



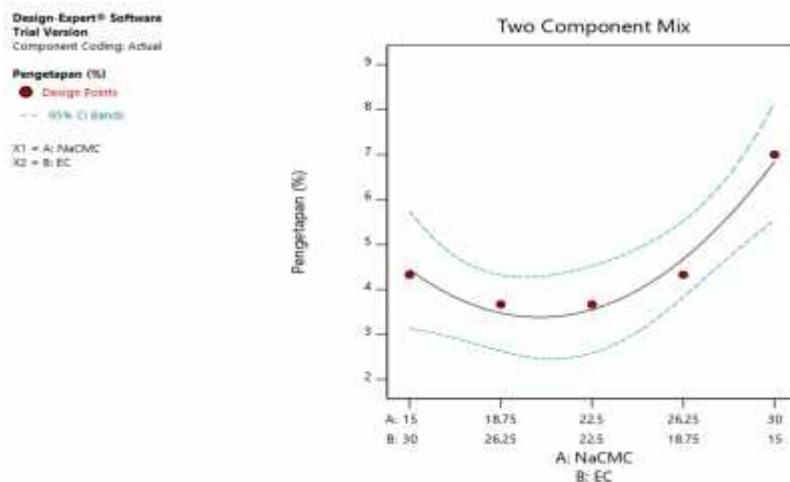
Gambar 2. Grafik campuran dua komponen NaCMC dan etilselulosa pada uji sudut diam

Hasil persamaan menunjukkan NaCMC lebih dominan mempengaruhi sudut diam granul dibanding etilselulosa. Interaksi yang terjadi antara kedua matriks meningkatkan sudut diam granul. Hal ini sama seperti penelitian Pradana (2014) bahwa NaCMC lebih dominan mempengaruhi sudut diam granul. Grafik dengan model *quartic* yang terlihat pada Gambar 2 merupakan model yang paling baik untuk menggambarkan data respon sudut diam granul. Formula 3 dengan jumlah matriks yang sama NaCMC 22,5 mg dan etilselulosa 22,5 mg menghasilkan granul dengan sudut diam yang besar dibandingkan formula lainnya. Interaksi kedua komponen NaCMC dan etilselulosa menghasilkan granul dengan sudut diam yang besar.

3.1.3 Penetapan

Hasil uji menunjukkan nilai %T < 20, bahwa granul mempunyai sifat alir yang baik (Hadisoewignyo and Fudholi, 2013). Persamaan untuk uji penetapan tertera pada Persamaan 7. Pada persamaan A merupakan fraksi dari NaCMC, B ialah fraksi dari etilselulosa dan AB ialah interaksi kedua matriks.

$$Y = 6,85 (A) + 4,45 (B) - 8,37 (AB) \quad (7)$$



Gambar 3. Grafik campuran dua komponen NaCMC dan etilselulosa pada uji pengetapan

Dari persamaan yang diperoleh menunjukkan bahwa NaCMC lebih dominan mempengaruhi harga %T, sedangkan interaksi antara NaCMC dan etilselulosa menyebabkan turunnya harga %T. Sifat granul baik ditandai dengan harga %T yang rendah. Grafik pengetapan yang terlihat pada Gambar 3 membentuk kurva *quadratic*, model *quadratic* tersebut merupakan model yang disarankan oleh program dan mampu menggambarkan data respon pengetapan. Kurva melengkung ke atas diinterpretasikan sebagai interaksi yang negatif sehingga kombinasi NaCMC dan etilselulosa menurunkan harga %T. Formula 1 dengan jumlah NaCMC 30 mg dan etilselulosa sebanyak 15 mg menghasilkan %T yang tinggi.

3.2 Pengujian Sifat Fisik Tablet

Uji sifat fisik tablet meliputi keseragaman bobot, kekerasan, dan kerapuhan. Pada uji keseragaman bobot diperoleh semua formula memenuhi persyaratan yaitu $CV < 5\%$, menunjukkan bahwa tablet yang dihasilkan seragam. Pada uji kekerasan persyaratan untuk tablet lepas lambat yaitu 10-20 kg, semua formula menghasilkan tablet yang keras dan memenuhi persyaratan tablet lepas lambat. Tablet yang baik menghasilkan kerapuhan $< 1\%$, hasil uji kerapuhan tablet menunjukkan semua formula menghasilkan kerapuhan $< 1\%$, tablet yang baik

menghasilkan tablet yang keras dengan kerapuhan yang rendah. Hasil uji sifat fisik tablet tertera pada Tabel 4.

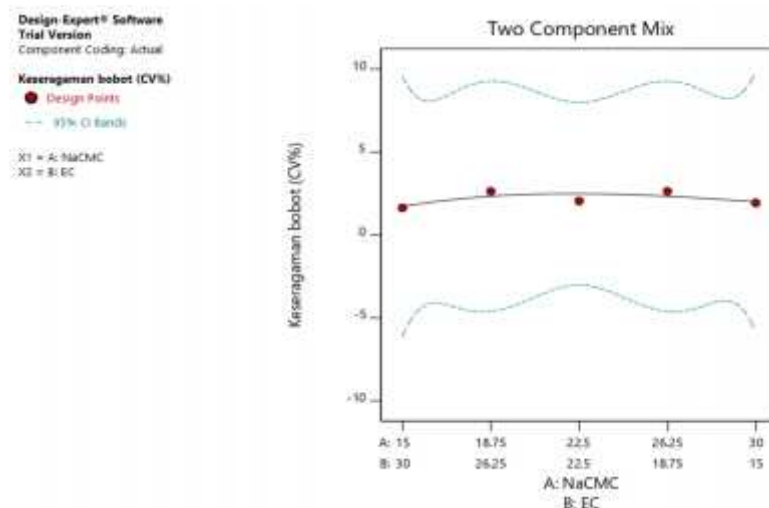
Tabel 4. Hasil pengujian sifat fisik tablet

Formula	Keseragaman bobot (CV%)	Kekerasan (Kg)	Kerapuhan (%)	Keseragaman kandungan (mg)	Kecepatan disolusi (mg/jam)
1	2,63	15,51	0,27	272,845	20,5
2	1,93	13,85	0,24	292,289	20,53
3	2,04	13,28	0,17	279,918	14,9
4	1,64	15,95	0,25	285,153	19,19
5	2,63	13,85	0,66	303,451	34,42
Persyaratan	<5%	10 - 20 Kg	< 1%	300 mg	12,5 mg/ jam

3.2.1 Keseragaman bobot

Berdasarkan hasil penelitian, harga CV dari semua formula <5% menunjukkan bahwa tablet yang dihasilkan seragam (Departemen Kesehatan, 1979). Persamaan untuk keseragaman bobot tertera pada Persamaan 8. Pada persamaan A merupakan fraksi dari NaCMC, B ialah fraksi dari etilselulosa dan AB ialah interaksi kedua matriks.

$$Y = 2,00 (A) + 1,71 (B) + 2,53 (AB) - 0,7787 (A-B) \quad (8)$$



Gambar 4. Grafik campuran dua komponen NaCMC dan etilselulosa pada uji keseragaman bobot

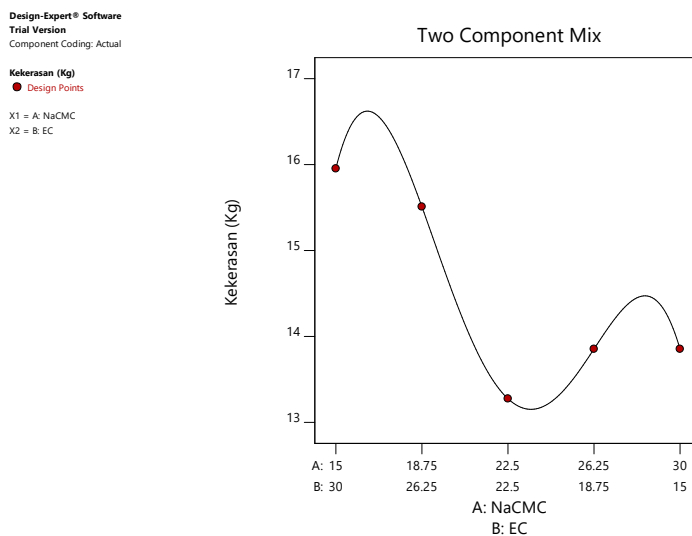
Dari persamaan yang diperoleh NaCMC menghasilkan respon yang lebih tinggi dibandingkan etilselulosa sehingga NaCMC lebih dominan mempengaruhi keseragaman bobot tablet. Interaksi antara kedua matriks memberikan interaksi

positif (+2,53) menunjukkan bahwa kombinasi kedua matriks meningkatkan nilai penerimaan. Jumlah NaCMC yang semakin banyak berakibat pada bobot tablet yang dihasilkan menjadi lebih bervariasi (Pradana, 2014). Grafik menunjukkan kurva yang berbentuk *cubic* dengan bentuk kurva melengkung ke bawah seperti pada Gambar 4. Formula 2 dengan jumlah NaCMC 15 mg dan etilselulosa 30 mg menghasilkan tablet yang seragam.

3.2.2 Kekerasan

Tiap formula memiliki kekerasan sekitar 13–15 kg. Persyaratan kekerasan untuk tablet lepas lambat yaitu 10–20 kg (Sulaiman and Kurniawan, 2007). Semua formula memenuhi persyaratan yang telah ditetapkan. Persamaan uji kekerasan tertera pada Persamaan 9. Pada persamaan A merupakan fraksi dari NaCMC, B ialah fraksi dari etilselulosa dan AB ialah interaksi kedua matriks.

$$Y = 13,85 (A) + 15,95 (B) - 6,51 (AB) - 3,23 AB(A-B) + 21,31 AB(A-B)^2 \quad (9)$$



Gambar 5. Grafik campuran dua komponen NaCMC dan etilselulosa pada uji kekerasan

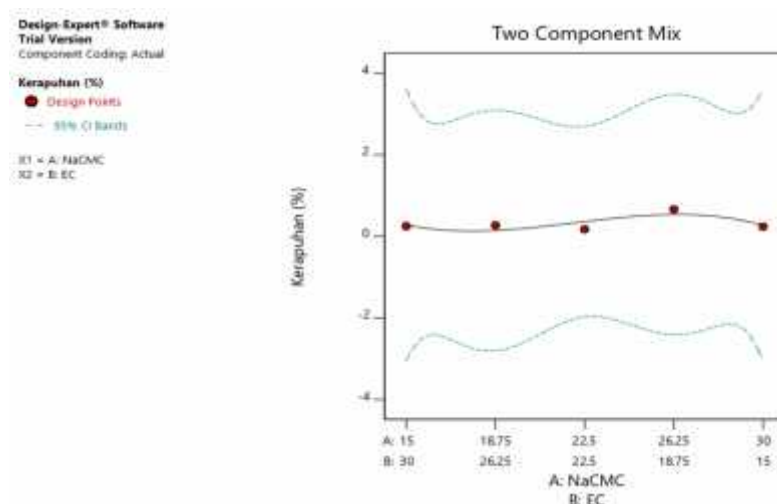
Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa koefisien etilselulosa lebih besar dibanding koefisien NaCMC, hal ini menunjukkan bahwa etilselulosa merupakan komponen yang lebih dominan mempengaruhi kekerasan tablet dibanding NaCMC. Sesuai dengan penelitian Octavianti (2012) etilselulosa dapat mempengaruhi kekerasan, semakin banyak etilselulosa dalam suatu formula maka

tablet yang dihasilkan akan semakin keras. Hal ini disebabkan etilselulosa membentuk lapisan film yang mampu melindungi granul dari keretakan akibat pengempaan sehingga tablet yang dihasilkan semakin keras (Dahl, 2009). Natrium karboksimetilselulosa bersifat higroskopis sehingga dapat menurunkan kekerasan tablet (Rowe *et al.*, 2009). Grafik menghasilkan kurva *quartic* terlihat pada Gambar 5. Formula 2 dengan kandungan NaCMC 15 mg dan etilselulosa 30 mg menghasilkan tablet yang keras dibanding formula lainnya.

3.2.3 Kerapuhan

Uji ini bertujuan untuk mengetahui ketahanan tablet selama proses penyimpanan, *handling*, dan pengiriman dari abrasi karena terkikisnya permukaan tablet (Singh and Saini, 2016). Sebuah tablet yang baik memiliki kerapuhan kurang dari 1% (Sulaiman and Kurniawan, 2007). Hasil penelitian menunjukkan tablet lepas lambat teofilin memenuhi persyaratan kerapuhan tablet. Persamaan uji kerapuhan tertera pada Persamaan 10. Pada persamaan A merupakan fraksi dari NaCMC, B ialah fraksi dari etilselulosa dan AB ialah interaksi kedua matriks.

$$Y = 0,2665 (A) + 0,2775 (B) + 0,3486 (AB) + 2,11 (A-B) \quad (10)$$



Gambar 6. Grafik campuran dua komponen NaCMC dan etilselulosa pada uji kerapuhan

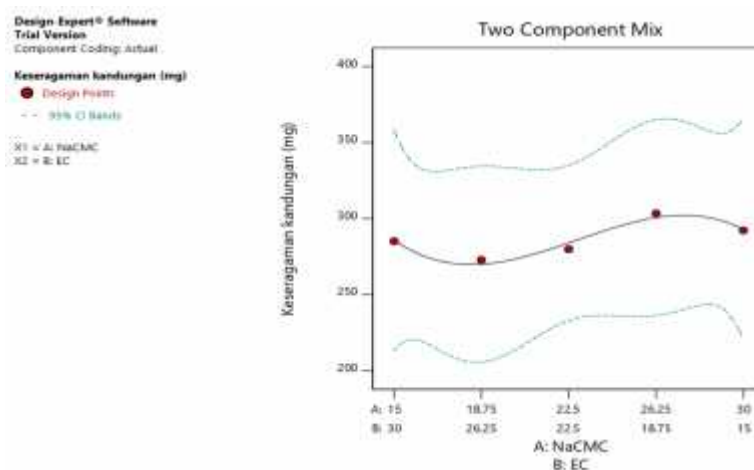
Hasil persamaan menunjukkan komponen etilselulosa lebih dominan mempengaruhi kerapuhan tablet. Hal ini disebabkan etilselulosa menghasilkan tablet dengan banyak serbuk halus (*fines*) sehingga ikatan antar partikel granul

kurang kuat (Salamah, 2007). Interaksi NaCMC dan etilselulosa ditunjukkan dengan koefisien AB yang bernilai positif (+0,3486) artinya kombinasi kedua matriks yang dapat meningkatkan % kerapuhan. Grafik kerapuhan dengan kurva berbentuk *cubic* terlihat pada Gambar 6. Formula 3 dengan kandungan NaCMC 22,5 mg dan etilselulosa 22,5 mg menghasilkan % kerapuhan yang rendah. Faktor yang mempengaruhi kerapuhan tablet yaitu, sifat dari matriks yang digunakan, dan kekerasan tablet dipengaruhi oleh sifat alir granul. Semakin kuat ikatan antar partikel maka semakin kecil kemungkinan partikel untuk terlepas dari tablet (Rohmah and Rashati, 2016).

3.3 Keseragaman kandungan

Tablet yang baik memiliki kandungan zat aktif 85,0%-115% (Departemen Kesehatan, 1995). Persamaan keseragaman kandungan tertera pada Persamaan 11. Pada persamaan A merupakan fraksi dari NaCMC, B ialah fraksi dari etilselulosa dan AB ialah interaksi kedua matriks.

$$Y = 292,98 (A) + 285,84 (B) - 21,43 (AB) + 144,20 (A-B) \quad (11)$$



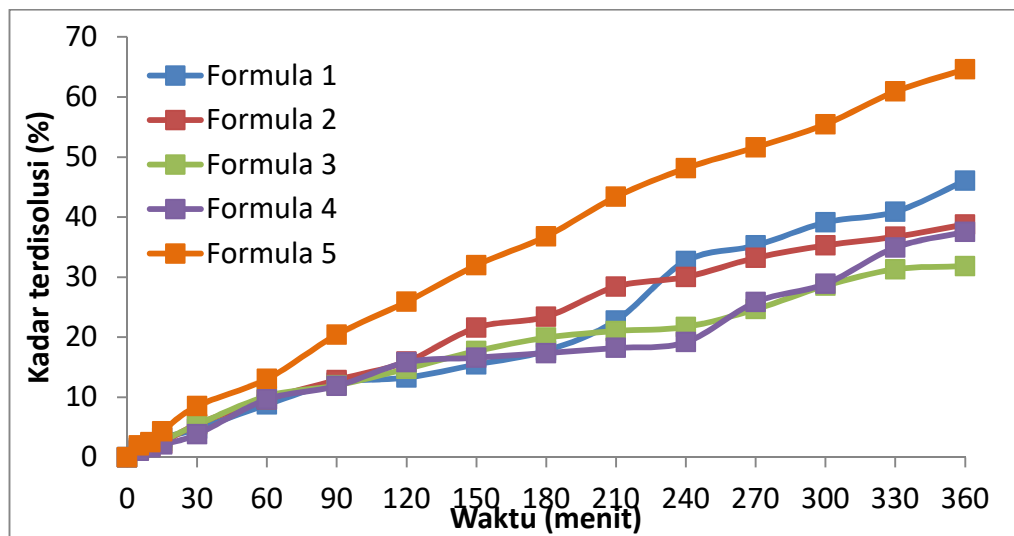
Gambar 7. Grafik campuran dua komponen NaCMC dan etilselulosa pada uji keseragaman kandungan

Dari persamaan diketahui bahwa kombinasi kedua matriks menghasilkan koefisien negatif (-21,43) artinya interaksi NaCMC dan etilselulosa menurunkan keseragaman zat aktif tablet lepas lambat teofilin. Formula 4 mengandung NaCMC 26,25 mg dan etilselulosa 18,75 mg dihasilkan tablet dengan kandungan zat aktif

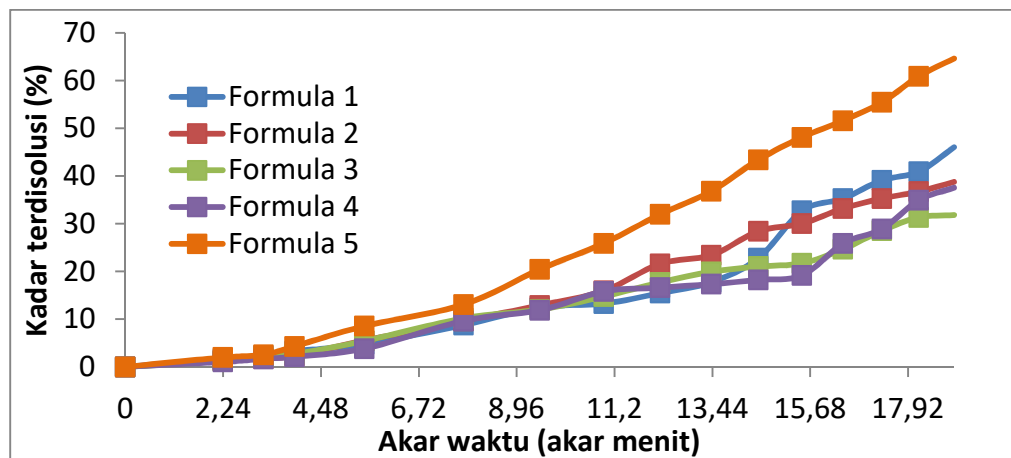
yang seragam. Grafik menunjukkan kurva berbentuk *cubic*, bentuk *cubic* ini merupakan model terbaik yang disarankan oleh program dan mampu menggambarkan data respon keseragaman kandungan.

3.4 Disolusi

Proses melarutnya suatu obat dapat digambarkan melalui uji disolusi. Dapar fosfat pH 7,4 sebagai medium disolusi dapat mengurangi pengaruh pelepasan zat aktif maupun bahan lainnya dari perubahan keasaman atau kebasaan (Suprpto and Setiyadi, 2010). Pada hasil uji disolusi tablet lepas lambat teofilin dinyatakan dalam (%) disolusi, hasil kadar yang didapat dimasukkan kedalam kurva grafik antara kadar terdisolusi (%) terhadap waktu (menit) seperti pada Gambar 8 dan hasil kadar terdisolusi (%) dibandingkan dengan akar waktu (menit) seperti terlihat pada Gambar 9.



Gambar 8. Kurva kadar terdisolusi tablet lepas lambat teofilin terhadap waktu (menit)



Gambar 9. Kurva kadar terdisolusi tablet lepas lambat teofilin terhadap akar waktu (menit)

Tabel 6. Persamaan regresi linier kadar terdisolusi (%) terhadap waktu dan akar waktu (menit)

Formula	% terdisolusi terhadap waktu (kinetika orde nol)		R Tabel	% terdisolusi terhadap akar waktu (model Higuchi)		Keterangan
	Persamaan Regresi Linier	R ²		Persamaan Regresi Linier	R ²	
1	Y= 0,1239x + 0,1785	0,981	0,514 (n= 15-2), dengan p 95%	Y= 2,398x – 6,8734	0,902	Linier
2	Y= 0,1117x + 2,0041	0,983		Y= 2,2452x – 5,2325	0,975	Linier
3	Y= 0,0866x + 0,24953	0,977		Y= 1,7497x – 3,2158	0,980	Linier
4	Y= 0,0948x + 1,2383	0,967		Y= 1,8721x – 4,5423	0,925	Linier
5	Y= 0,1816x + 2,4536	0,993		Y= 3,6202x – 8,9943	0,969	Linier

Nilai koefisien korelasi dari persamaan garis jumlah teofilin terdisolusi (mg) terhadap waktu dan akar waktu bila dibandingkan dengan nilai r Tabel (n=13, taraf kepercayaan 95%) yaitu 0,514. Mekanisme pelepasan obat dikontrol oleh erosi matriks jika hubungan antara banyaknya obat lepas dan waktu adalah linier dan bila hubungan antara banyaknya obat lepas dibandingkan dengan akar waktu adalah linier maka mekanisme pelepasan obat dikontrol oleh difusi (Lapidus, 1968). Semua formula memiliki nilai r hitung > r tabel artinya semua formula

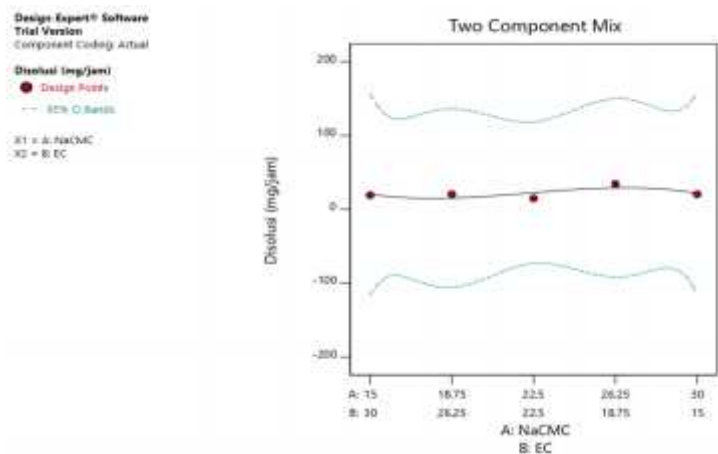
diperoleh persamaan garis linier dengan mekanisme pelepasan obat secara erosi dan difusi melalui matriks, namun mekanisme pelepasan yang lebih mendominasi ialah erosi. Mekanisme pelepasan teofilin dari matriks hidrofilik ditentukan oleh erosi gel (Bhardwaj *et al.*, 2000).

Tabel 7. Persamaan regresi linier kinetika orde nol dan kinetika orde satu

Formula	% terdisolusi terhadap waktu (kinetika orde nol)		% terdisolusi (log) terhadap waktu (kinetika orde satu)	
	Persamaan regresi linier	R	Persamaan regresi linier	R
1	$Y = 0,1239x + 0,1785$	0,990	$Y = -0,0007x + 2,0078$	0,981
2	$Y = 0,1117x + 2,0041$	0,992	$Y = -0,0006x + 1,9941$	0,997
3	$Y = 0,0866x + 0,24953$	0,989	$Y = -0,0004x + 1,9896$	0,993
4	$Y = 0,0948x + 1,2383$	0,984	$Y = -0,0005x + 1,998$	0,976
5	$Y = 0,1816x + 2,4536$	0,997	$Y = -0,0012x + 2,0067$	0,998

Dilihat dari nilai koefisien korelasi, nilai r orde nol pada formula 1 dan 4 lebih linier dibanding nilai r pada orde satu, menunjukkan bahwa pola pelepasan obat pada formula 1 dan 4 mengikuti kinetika orde nol, sedangkan pada formula 2, 3 dan 5 pola pelepasan obat mengikuti kinetika orde satu karena nilai r pada orde satu > r orde nol. Sediaan lepas lambat pelepasan obatnya dikontrol melalui sistem matriks, obat terlepas secara konstan dari awal hingga akhir mengikuti model kinetika orde nol (Sulaiman and Kurniawan, 2007). Persamaan uji disolusi pada Persamaan 12. Pada persamaan A merupakan fraksi dari NaCMC, B ialah fraksi dari etilselulosa dan AB ialah interaksi kedua matriks.

$$Y = 21,83 (A) + 20,48 (B) + 6,03 (AB) + 70,67 (A-B) \quad (12)$$



Gambar 10. Grafik campuran dua komponen NaCMC dan etilselulosa pada uji disolusi

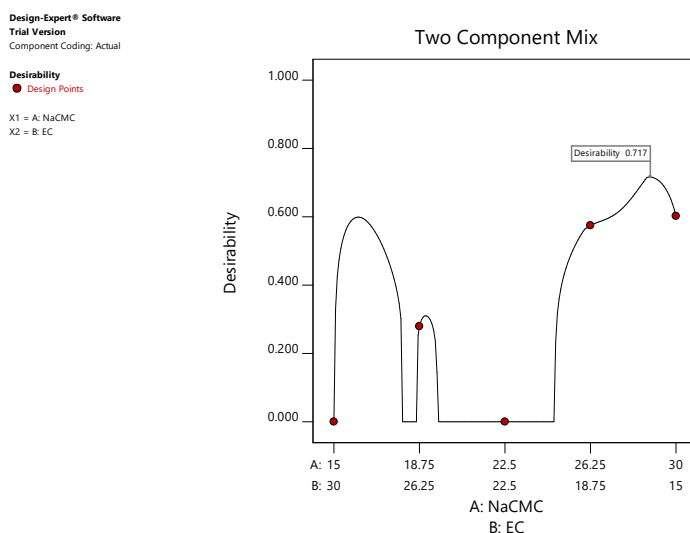
Hasil persamaan menunjukkan koefisien NaCMC lebih tinggi dibanding koefisien B menunjukkan bahwa NaCMC lebih dominan mempengaruhi kecepatan disolusi tablet dibanding etilselulosa. Interaksi kedua matriks menghasilkan koefisien AB positif (+6,03) artinya interaksi kedua matriks meningkatkan kecepatan pelepasan obat dari matriks seperti persamaan yang tertera pada Tabel 6. Hal tersebut disebabkan etilselulosa merupakan matriks hidrofobik dan mempunyai viskositas yang tinggi sehingga menghambat pelepasan teofilin yang bersifat larut air (Octavianti, 2012). Penggunaan NaCMC tunggal maupun kombinasi dengan etilselulosa meningkatkan kecepatan pelepasan obat dari matriks (Pradana, 2014).

3.5 Penentuan Titik Optimum Berdasarkan *Simplex Lattice Design*

Melalui program *Design Expert 11 (trial)* dilakukan penentuan titik optimum menggunakan *Simplex Lattice Design*. Komponen yang dioptimasi yaitu NaCMC dan etilselulosa untuk mengontrol pelepasan obat pada tablet lepas lambat. Optimasi ini dilakukan dengan cara memasukkan data hasil uji ke dalam *Design Expert 11 (trial)* meliputi kecepatan alir, sudut diam, pengetapan, keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan, keseragaman kandungan dan disolusi dengan kriteria seperti yang tertera pada Tabel 8.

Tabel 8. Kriteria hasil uji granul dan tablet teofilin

Uji	Sasaran	Keterangan	Batas	Importance
Kecepatan alir	<i>Maximize</i>	-	10-14g/dtk	+++++
Sudut diam	<i>Minimize</i>	-	29-33	+++
Penetapan	<i>Minimize</i>	-	3-20 %	+++
Keseragaman bobot	<i>Minimize</i>	-	1-5 %	+++
Kekerasan	<i>In Range</i>	10-20 kg	13,28-15,51 kg	+++
Kerapuhan	<i>Minimize</i>	-	0,17-1 %	+++
Keseragaman kandungan	<i>Target</i>	300 mg	270-305 mg	+++
Disolusi	<i>Target</i>	12,5 mg/jam	11-34,422 mg/jam	+++



Gambar 11. Hasil penentuan titik optimum menggunakan *Design Expert 11 (trial)*

Dari data hasil percobaan didapatkan prediksi formula optimum dimana formula tersebut mendekati formula 5 masing-masing sejumlah NaCMC 28,87 mg dan etilselulosa 16,12 mg dan *desirability* 0,717 seperti yang terlihat pada Gambar 11. Nilai *desirability* merupakan nilai optimasi yang harus dicapai, semakin tinggi nilai *desirability* maka diperoleh solusi terbaik yang mempertemukan semua kriteria (Mahardika, 2017).

Tabel 9. Hasil prediksi alat dan dengan hasil verifikasi

Pemeriksaan	Hasil prediksi	Hasil verifikasi	Nilai signifikansi	Keterangan
Kecepatan alir	12,72	9,54 ± 0,26	0,002	Berbeda signifikan
Sudut diam	29,55	34,44 ± 0,25	0,001	Berbeda signifikan
Pengetapan	6,04	5 ± 0	-	-
Keseragaman bobot	2,11	4,93 ± 25,18	-	-
Kekerasan	13,50	14,56 ± 3,56	0,568	Berbeda tidak signifikan
Kerapuhan	0,42	0,20 ± 0,02	0,005	Berbeda signifikan
Keseragaman kandungan	299,68	281,61 ± 16,12	0,421	Berbeda tidak signifikan
Disolusi	26,48	19,73 ± 1,68	0,02	Berbeda signifikan

Data hasil yang diperoleh dimasukkan ke dalam SPSS 23 untuk melihat apakah terdapat perbedaan yang signifikan antara hasil prediksi program dengan hasil formula verifikasi. Hasil pengujian menggunakan SPSS 23 *One-Sample T Test* dengan taraf kepercayaan 95%. Jika nilai $p > 0,05$ maka tidak ada perbedaan yang signifikan antara hasil prediksi pada program dengan hasil verifikasi.

4. PENUTUP

4.1 Kesimpulan

Kombinasi NaCMC dan etilselulosa menurunkan kecepatan alir, meningkatkan sudut diam, menurunkan harga %T pengetapan, menurunkan keseragaman bobot, meningkatkan kerapuhan, menurunkan keseragaman kandungan, dan meningkatkan kecepatan disolusi. Formula optimum diperoleh dengan perbandingan masing-masing sebesar NaCMC 28,87 mg dan etilselulosa 16,12 mg.

4.2 Saran

Perlu dilakukan studi lebih lanjut mengenai uji stabilitas sediaan tablet lepas lambat teofilin.

PERSANTUNAN

Terimakasih kepada semua pihak yang telah membantu dalam penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Agatha A.G., 2017, *Optimasi Formula Floating Tablet Ranitidin HCl Dengan Kombinasi Matriks HPMC Dan Na-CMC Menggunakan Metode Simplex Lattice Design*, Repository Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- AHFS, 2011, *AHFS Drug Information*, American Society of Health System Pharmacist, United States of America.
- Ali H., 2015, Formulation and Evaluation of Sintered Matrix Tablets of Lamotrigine, *Pharmaceutical Science*, 2 (11), 1518–1524.
- Basanta Kumar Reddy B. and Karunakar A., 2011, Biopharmaceutics classification system: A regulatory approach, *Dissolution Technologies*, 18 (1), 31–37.
- Bhardwaj T.R., Kanwar M. and Lal R., 2000, Natural Gums and Modified Natural Gums as Sustained-Release Carriers, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 26 (10), 1025–1038.
- BPOM, 2015, 3.1.1 Teofilin | PIO Nas, Terdapat di: <http://pionas.pom.go.id/ioni/bab-3-sistem-saluran-napas-0/31-antiasma-dan-bronkodilator/311-teofilin> [Diakses pada July 19, 2018].
- Chowdary K.P.R. and Kalyani G.S., 2013, Recent research on matrix tablets for controlled release- a review, *International Research Journal of Pharmaceutical and Applied Sciences*, 3 (31), 142–148.
- Departemen Kesehatan, 1979, *Farmakope Indonesia* Edisi 3, Departemen Kesehatan RI, Jakarta.
- Departemen Kesehatan, 2014, *Farmakope Indonesia* Edisi 5, Departemen Kesehatan RI, Jakarta.
- Goswami K., Khurana G., Marwaha R.K. and Gupta M., 2014, Development And Evaluation Of Extended Release Ethylcellulose Based Matrix Tablet Of Diclofenac Sodium, *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Science*, 6(6).
- Hadisoewignyo L. and Fudholi A., 2013, *Sediaan Solida*, Pustaka Pelajar, Yogyakarta, 67–79.
- Lapidus B.H., 1968, Drug Release from Compressed Hydrophilic Matrices, *Research Articles*, 57 (8), 1292–1301.
- Mahardika Y.C., 2017, *Optimasi Sediaan Floating Tablet Ranitidin Menggunakan Kombinasi Matriks Kitosan Dan HPMC*, Repository Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Octavianti C., 2012, *Optimasi Formula Tablet Kaptopril Lepas Lambat Sistem Floating Dengan Matriks Etilselulosa Dan Hidroksipropil Metilselulosa*, Repository Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Pradana T.S., 2014, *Optimasi Kombinasi Matriks Sodium Karboksimetilselulosa Dan Etilselulosa Untuk Formula Tablet Kaptopril Lepas Lambat Dengan Sistem Mucoadhesive*, Repository Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Rohmah S.M. and Rashati D., 2016, Uji Fisik Formulasi Tablet Floating Teofilin Dengan Matrik HPMC, *Jurnal Ilmiah Kesehatan*, 1, 13–19.
- Rowe R., Sheskey P. and Quinn M., 2009, Handbook of Pharmaceutical Excipients, *Handbook of pharmaceutical excipients, Sixth edition*, 549–553.
- Singh I. and Saini V., 2016, Formulation and optimization of floating matrix

- tablets of clarithromycin using simplex lattice design, *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 29 (2), 511–519.
- Siregar C.J., 2010, *Teknologi Farmasi Sediaan Tablet Dasar-Dasar Praktis*, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
- Sulaiman T. S. and Kurniawan D.W., 2007, *Teknologi Sediaan Farmasi*, Laboratorium Teknologi Farmasi UGM, Yogyakarta.
- Suprpto and Setiyadi G., 2010, Formulasi Sediaan Tablet Matriks Sustained Release Teofilin: Studi Optimasi Pengaruh Tekanan Kompresi dan Matrik Etilselulosa dan HPMC Dengan Model Factorial Design, *Penelitian sains & Teknologi*, 11 (2), 100–116.
- Voigt R, 1971, *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*, Gadjah Mada University Press, Yogyakarta.